



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

---

**PARAMETROS ECOCARDIOGRAFICOS DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDIO DE CASOS Y  
CONTROLES.**

**Diego Fernando Martínez Moreno  
Sugeich Del Mar Melendez Rhenals**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Bogotá, Colombia  
2016

**PARAMETROS ECOCARDIOGRAFICOS DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA EN  
PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2: ESTUDIO DE CASOS Y  
CONTROLES.**

Diego Fernando Martínez Moreno  
Sugeich Del Mar Melendez Rhenals

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

**Médico Especialista en Medicina Interna**

Director:

MD Cardiólogo: Oscar Ernesto Amaris Peña

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna  
Ciudad, Colombia

2016

*A nuestros padres*



## **Agradecimientos**

Al profesor Oscar Amaris por la oportunidad de realizar este proyecto, y brindarnos la orientación.



## Resumen

Se realizó un estudio tipo casos y controles en el que se evaluaron 476 pacientes de la IPS Instituto Sigandini del hospital Meissen, a quienes se realizó estudio ecocardiográfico completo, durante el año 2014 y 2015. Se describieron las medidas ecocardiográficas de la función diastólica y se determinó si existía asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la disfunción diastólica. Se analizaron 119 pacientes con disfunción diastólica y de estos 43 eran diabéticos (120 pacientes con DM 2 totales), se pudo establecer una asociación significativa (OR 2.16, IC 1,25-3.73) con una  $p$  0.01. Se analizaron otros factores como peso, edad y la presencia de hipertensión arterial. Se concluyó que la presencia de diabetes mellitus es factor asociado significativamente a la disfunción diastólica incluso controlando variable confusora (HTA), así como también hubo relación con el peso y edades avanzadas.

**Palabras clave:** Disfunción diastólica, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, factores de riesgo.

# Abstract

A case-control study was performed including 476 patients of the IPS Instituto Sigandini Hospital Meissen, who underwent a complete echocardiographic study between 2014 and 2015. The echocardiographic measurements of diastolic function were described and it was determined whether there was a statistically significant association between diabetes mellitus and diastolic dysfunction. There were 119 patients with diastolic dysfunction and 43 of them were diabetic (for a total of 120 patients with DM 2). A significant statistical association was established (OR 2.16; CI 1,25-3.73) with a p-value of 0.01. Other factors such as weight, age and arterial hypertension were analyzed. It was concluded that diabetes mellitus was a factor significantly associated with diastolic dysfunction, even when controlling for arterial hypertension, as potential confunder, and that there was also association with weight and advanced age.

**Keywords: Diastolic Dysfunction, Type 2 Diabetes Mellitus, Arterial Hypertension, Risk factors.**



# Contenido

	Pág.
Resumen .....	VII
Lista de figuras .....	XI
Lista de tablas .....	XI
Lista de Símbolos y abreviaturas .....	XIII
Introducción .....	1
1. Capítulo. Justificación.....	3
1.1 Planteamiento del problema.....	4
1.2. Impacto en la población.....	4
1.3. Pregunta de investigación.....	4
1.4. Objetivos.....	5
1.4.1. Objetivo general.....	5
1.4.2. Objetivos específicos.....	5
2. Capítulo 2. Marco teorico .....	7
2.1 Generalidades de la función ventricular diastólica.....	7
2.2 Evaluación ecocardiográfica.....	8
2.3 Diabetes y disfunción diastólica.....	11
3. Capítulo 3. Metodología.....	17
3.1. Diseño de investigación.....	17
3.2. Hipótesis.....	17
3.3. Población y muestra.....	17
3.3.1. Selección de la muestra.....	18
3.4. Criterios de inclusión y de exclusión.....	19
3.4.1. Criterios de inclusión.....	19
3.4.2. Criterios de exclusión.....	19
3.5. Grupo de estudio.....	19

<b>3.6. Grupo control.....</b>	<b>19</b>
<b>3.7. Fuentes de información y técnicas de recolección.....</b>	<b>20</b>
3.7.1. Fuente primaria de información.....	20
3.7.2. Instrumento de recolección.....	20
3.7.3. Selección y capacitación del personal de recolección de los datos.....	20
<b>3.8. Operativización de las variables.....</b>	<b>22</b>
<b>3.9. Calidad del dato. Control de sesgos y errores.....</b>	<b>23</b>
<b>3.10. Control de errores.....</b>	<b>23</b>
<b>3.11 Técnicas de procesamiento y análisis de la información.....</b>	<b>23</b>
3.11.1 Base de datos.....	23
3.11.2. La digitación de la información.....	24
3.11.3. El control de inconsistencias.....	24
<b>3.12. Plan de análisis estadístico.....</b>	<b>24</b>
<b>3.13. Control de variables de confusión.....</b>	<b>24</b>
<b>3.14. Aspectos éticos.....</b>	<b>25</b>
<b>4. Capítulo. Resultados.....</b>	<b>27</b>
4.1 Características de la población.....	27
4.2 Evaluación estadística de los factores asociados a DD.....	31
4.2.1 Análisis de la población por subgrupos.....	32
<b>4.3. Variables cuantitativas de medidas de función diastólica.....</b>	<b>33</b>
<b>5. Discusión .....</b>	<b>42</b>
5.1. Conclusiones.....	44
<b>Bibliografía .....</b>	<b>45</b>

## Lista de figuras

	Pág.
Figura 1. SERCA.....	8
Figura 2. Fisiopatogenia disfunción diastólica.....	12
Figura 3. Distribución de Genero entre los casos y controles.....	30
Figura 4. Distribución de pacientes según grupos etarios.....	30
Figura 5. Distribución de casos según grado de la disfunción diastólica.....	31
Figura 6. Distribución Normal variable, índice E/A.....	34
Figura 7. Distribución Normal variable, índice TDE.....	34
Figura 8. Distribución Normal variable, índice VOLVAINX.....	34
Figura 9. Distribución Normal variable, edad.....	34
Figura 10. Distribución de índice E/A Según variable DM 2.....	35
Figura 11. Distribución de índice TDE Según variable DM 2.....	35
Figura 12. Distribución de índice VOLVAINX Según variable DM 2.....	35
Figura 13. Distribución relación E/A y TDE.....	41
Figura 14. Distribución relación VOLAINX y TDE.....	41

## Lista de tablas

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Determinación muestra.....	18
Tabla 2. Operativización de variables.....	21
Tabla 3. Control de sesgos.....	22
Tabla 4. Control errores.....	23
Tabla 5. Distribución de las variables cuantitativas entre los casos y controles.....	27
Tabla 6. Distribución de parámetros ecocardiográficos entre los casos y controles.....	28
Tabla 7. Caracterización de la población según antecedentes.....	29
Tabla 8. Distribución de la población según disfunción diastólica teniendo en cuenta la clasificación del peso.....	32
Tabla 9. Distribución de la población según disfunción diastólica teniendo en cuenta grupo etario.....	32
Tabla 10. Análisis estadístico estratificado por HTA entre diabetes mellitus y disfunción diastólica.....	33
Tabla 11. análisis estadístico de las variables cuantitativas entre los grupos (controles vs DD).....	36
Tabla 12. Análisis estadístico de las variables cuantitativa y la variable Diabetes mellitus.....	36
Tabla 13. Análisis estadístico entre las variables cuantitativas y el peso codificado.....	37
Tabla 14. Análisis estadístico entre la edad categorizada y las variables cuantitativas...	39

# Lista de abreviaturas

## Abreviaturas

Abreviatura	Termino
GEN	Género
ID	Identificación
IMC	Índice de masa corporal
Peso- KG	Valor en kilogramos de masa corporal
ED	Edad
EDCAT	Edad categorizada
HTA	Hipertensión arterial
DM 2	Diabetes mellitus tipo 2: Glicemia en ayunas mayor de 126, casual mayor de 200, dos horas postprandial mayor de 200, HBA1c mayor/igual de 6.5%. Diagnostico anotado en orden médica
SCT	Superficie corporal total
ACV	Accidente Cerebro vascular
CHTA	Cardiopatía hipertensiva
TEP	Trombo embolismo pulmonar
ICC	Insuficiencia cardiaca
INS	Insulina
Vel e'	Velocidad de la onda e'
E/A	Relación E/A
E/e	Relación E/e'
FE	Fracción de eyección
TRI	Tiempo de relajación isovolumétrica
TDE	Tiempo de desaceleración
VOLAINX	Volumen indexado aurícula
MVI	Masa de ventrículo izquierdo
VVI	Volumen de ventrículo izquierdo
VFD	Volumen de fin de diástole
VOLAI	Volumen aurícula izquierda
DD	Disfunción diastólica. Definida: <b>E/A &lt; 0.8 y VOLAINX &gt; 34 ml</b> . DD 1: E/A < de 0.8, TDE > 200, DD 2: E/A de 0.8 – 1.5 y TDE de 160-200 VOLAINX y DD 3: E/A > 2 y TDE <160



# Introducción

La Diabetes Mellitus 2 (DM 2) es una enfermedad que se caracteriza por una alteración metabólica crónica causada por un déficit absoluto o relativo en la secreción pancreática de insulina o resistencia a esta. Es muy conocido que esta patología lleva a la aparición de un elevado riesgo cardiovascular, y en especial de compromiso cardíaco en un importante número de pacientes. Si bien se ha documentado ampliamente que la enfermedad cardiovascular aterosclerótica causa gran morbilidad y mortalidad en estos pacientes, varios estudios han demostrado que la diabetes directamente genera disfunción miocárdica, siendo la función diastólica la que se afecta de forma más temprana generando un gran impacto clínico negativo. En la literatura se encuentran pocos estudios que relacionen de forma directa la disfunción diastólica y la DM, menos aún en nuestro país por lo que no se conoce completamente la magnitud ni la frecuencia con que se presentan estas alteraciones en nuestros pacientes.

En este estudio cuantitativo, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles en el que se busca caracterizar como primer objetivo si hay asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y disfunción diastólica, acorde a los parámetros ecocardiográficos actualmente aceptados; relación E/ A, E/e', tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración, volumen indexado de la aurícula izquierda entre otros. Se compararán las mediciones con las obtenidas de un grupo control (sin diabetes) con el fin de establecer si hay diferencias significativas.

Se tomarán los datos de pacientes enviados a la IPS Instituto Sigandini en Hospital de Meissen para evaluación ecocardiográfica, todos con fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo mayor a 50%. Se calculó la muestra con epi info 7 (nivel de confianza del 95% y poder del 90%), en 98 pacientes, no obstante con el fin de aumentar la potencia del estudio se tomó una muestra de 364. Se realizó un análisis estadístico mediante sistema SPSS 20. Se aplicaron las pruebas de t de Student (para cruzar variables categóricas con cualitativas) y Chi cuadrado para cruzar las variables categóricas entre sí.

Este estudio corresponde a una investigación sin riesgo; la información se recolecta de manera retrospectiva (previa autorización de la IPS referida), no se realizó ninguna intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos.



# Capítulo 1

## 1. Justificación

La diabetes mellitus constituye una de las patologías que más ha aumentado en los últimos años, principalmente en países occidentales. La DM1 y DM2 se aceptan como los dos principales tipos de DM, siendo la DM2 la que origina la mayoría de los casos (>85%). En Colombia, la prevalencia se encuentra entre el 4 y el 8%<sup>2</sup>.

El 80% de todas las muertes relacionadas con la diabetes mellitus es atribuible a las manifestaciones macrovasculares de la enfermedad, siendo la enfermedad vascular diabética responsable del incremento de 2 a 4 veces la incidencia de enfermedad coronaria isquémica e infarto agudo de miocardio, así como del aumento del riesgo de falla cardíaca.

La hipertensión arterial, enfermedad coronaria y nefropatía frecuentemente se asocian a diabetes. Sin embargo varios estudios han mostrado la presencia de disfunción ventricular en diabéticos sin otras patologías que causen daño directo al músculo cardíaco; a este nivel es la función diastólica (capacidad de los ventrículos para llenarse adecuadamente), la que se afecta mucho tiempo antes que la función sistólica y es considerada un precursor de la falla cardíaca. En ambos casos el pronóstico y clase funcional del paciente se ven afectados de forma casi similar. Es así que en la actualidad la disfunción diastólica ha tomado un rol muy importante en el entendimiento de la Falla Cardíaca de diversas etiologías y supone un gran reto clínico su detección precoz y manejo apropiado. El diagnóstico rápido podría modificar la historia natural al corregir factores de riesgo o por lo menos controlar estos.

## **1.1. Planteamiento del problema**

A pesar de la plausibilidad fisiopatológica y los datos en otras poblaciones, en nuestro país no conocemos si realmente existe asociación como factor de riesgo entre la Diabetes Mellitus y la presencia de disfunción diastólica, independiente del principal factor de confusión como lo es la Hipertensión Arterial. Específicamente, la disfunción diastólica puede estudiarse por varios métodos no invasivos, entre ellos el ecocardiograma, siendo éste el más útil y de fácil acceso en nuestro medio.

Habitualmente se informa como disfunción diastólica la presencia de inversión en la relación E/A de flujo mitral, siendo E la primera fase de llenado o llenado rápido y A la contribución auricular. Sin embargo la Sociedad Americana de Ecocardiografía reconoce muchos más medidas de evaluación diastólica, entre ellas resalta la presencia de una aurícula izquierda dilatada como componente indispensable para pensar en una disfunción diastólica. Aunque se describen muchos parámetros, desconocemos también cuales son los que más frecuentemente se ven alterados y con mayor magnitud en pacientes diabéticos

## **1.2. Impacto en la población**

Resaltar la importancia clínica de evaluar la función diastólica en pacientes con diabetes como marcador de lesión de órgano blanco, sin esperar hasta estadios más avanzados como la falla sistólica evidente.

## **1.3. Pregunta de investigación**

¿Existe asociación entre la presencia de diabetes mellitus y la presencia de disfunción diastólica?

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo general**

Determinar si existe asociación estadísticamente significativa entre la presencia de diabetes mellitus y la disfunción diastólica.

### **1.4.2. Objetivos específicos**

- Describir las medidas ecocardiográficas de función Diastólica (velocidad de las ondas E, A, e', relación E/A y E/e', tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración, volumen indexado de la aurícula izquierda) en los grupos estudiados.
- Describir las medidas ecocardiográficas de función Diastólica (velocidad de las ondas E, A, e', relación E/A y E/e', tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración, volumen indexado de la aurícula izquierda) según la variable DM.
- Determinar estadísticamente si hay diferencias significativas de cada una de las anteriores variables entre los dos grupos.
- Determinar si la HTA se comporta como una variable confusora en el análisis de los grupos y las demás variable incluidas en el estudio.



## Capítulo 2.

### Marco Teórico

#### 2. Generalidades de la función ventricular diastólica

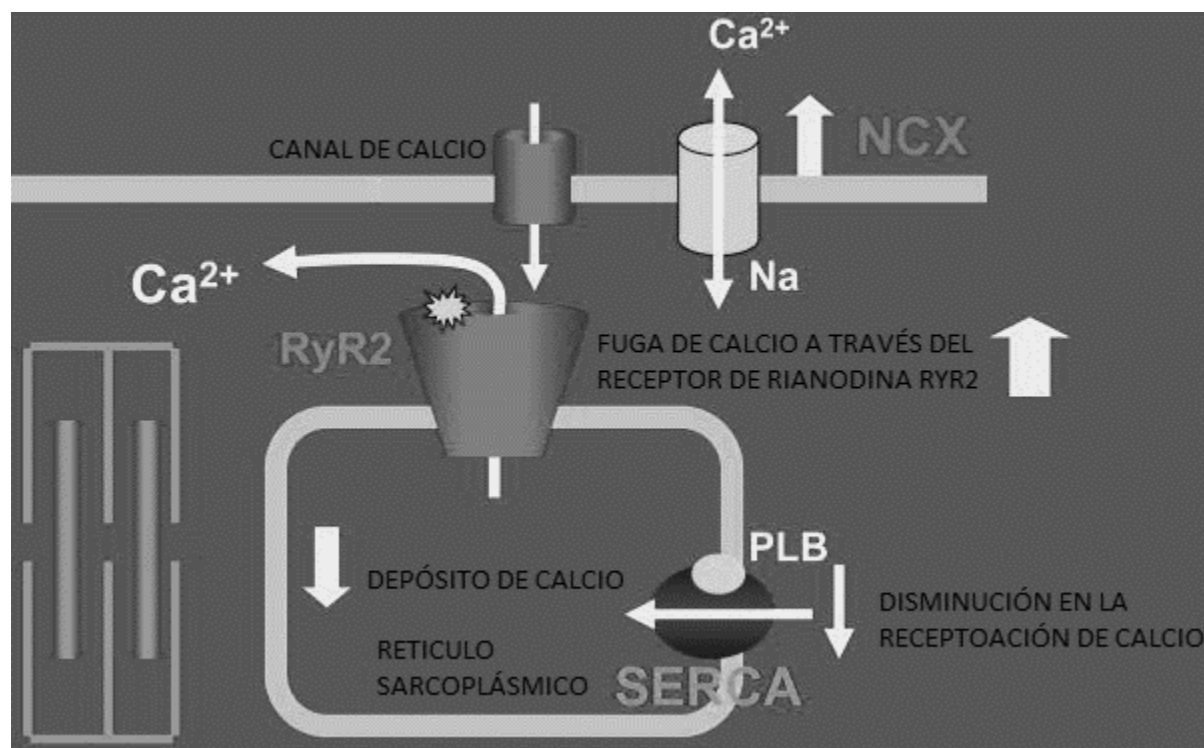
Un apropiado gasto cardiaco depende del correcto acople entre las dos fases ventriculares, diástole y sístole. La diástole ha sido de forma frecuente considerada como secundaria, aun cuando hasta la mitad de pacientes con diagnóstico de falla cardiaca tiene alterada esta fase<sup>6</sup>. Adicionalmente, la mortalidad y morbilidad de la falla cardiaca diastólica es similar a la sistólica, sin embargo la primera aún no cuenta con tratamientos que resulten en un impacto clínico favorable<sup>6</sup>.

La palabra diástole deriva del griego y significa expansión; es la combinación de una serie de fenómenos que hacen posible el llenado ventricular con un volumen adecuado para mantener el gasto cardiaco. Hemodinámicamente, la diástole ocurre entre el cierre de la válvula aórtica y el cierre de la mitral y puede ser dividida en varias fases: relajación isovolumétrica, llenado rápido, llenado lento y sístole auricular<sup>7, 8</sup>. A modo general, la función diastólica depende de dos elementos: la relajación miocárdica y la propiedad mecánica de distensibilidad. En caso de disfunción, el tamaño de la cámara ventricular se encuentra disminuido o normal a pesar de presiones de llenado elevadas. Lo anterior ocurre con elevada frecuencia en varias condiciones; edad avanzada, género femenino, hipertensión arterial, isquemia y diabetes. A su vez las alteraciones de la función diastólica puede ser clasificadas como transitorias, (isquemia), o permanentes (necrosis, hipertrofia, infiltración)<sup>7,8</sup>.

La prueba de oro para la evaluación de la función diastólica es la medición invasiva de la presión ventricular; el diagnóstico de disfunción diastólica se ha definido con valores de presión de fin de diástole mayor de 16mmHg o Presión Capilar Pulmonar mayor de 12mmHg. Es así que un ventrículo con mecanismos de relajación y distensibilidad normales no sobrepasa estos valores de presión al aumentar su volumen<sup>7, 8</sup>.

A nivel molecular depende del ciclo del calcio y de su almacenamiento en el retículo sarcoplásmico dejando en reposo la maquinaria contráctil. Lo anterior depende de la acción de la bomba SERCA2a y del intercambiador Na/Ca NCX. La actividad de SERCA2a está regulada negativamente por la proteína Fosfolamban; sin embargo ante el estímulo Beta adrenérgico fosfolamban es fosforilado y disminuye su interacción con SERCA2a. En condiciones patológicas los niveles de SERCA2a disminuyen a su vez que la sensibilidad al estímulo Beta adrenérgico (Figura 1).

**Figura 1. SERCA**



Modificada de Periasamy et al. (Ref. 9).

## 2.1 Evaluación ecocardiográfica

Gracias a los avances de los últimos años, la ecocardiografía ha tomado el papel principal en el estudio de la función diastólica; El objetivo de la evaluación ecocardiográfica es determinar en el paciente en cuestión si las presiones de llenado ventricular izquierdas se encuentran elevadas.

Durante la diástole temprana, la velocidad de la onda E del flujo a través de la válvula mitral refleja el gradiente de presión auriculo-ventricular. En la diástole tardía el equivalente es la onda A, generada por la contracción auricular.

La velocidad de la onda E está en función del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo, la velocidad de relajación del ventrículo izquierdo, del gradiente de presiones auriculoventriculares, la rigidez y la succión ventricular.

Otro parámetro relacionado es el tiempo de desaceleración de la onda E; este refleja la velocidad con la que decae el gradiente de presión auriculo-ventricular y depende de la velocidad de relajación ventricular y la distensibilidad<sup>6</sup>.

La onda A tiene origen en la sístole auricular, y su velocidad expresa el gradiente auriculo-ventricular en este momento; su velocidad tiende a aumentar cuando aumenta la rigidez ventricular. Sin embargo, en casos de elevada presión ventricular, el flujo eyectado por la aurícula se hace reverso y es necesario medir la onda A reversa del flujo hacia las venas pulmonares<sup>7</sup>. En condiciones normales la mayoría del flujo ocurre en la diástole temprana. Con base en estas medidas de E, A y su relación, se ha clasificado de forma rutinaria el llenado diastólico en varios patrones<sup>6,7,8</sup>.

*Patrón normal:* con adecuada relajación ventricular, el componente de la onda E excede al de la onda A, siendo la relación  $\geq 0.8$  normal.

*Relajación ventricular alterada:* tiempo de relajación isovolumétrica prolongado, aumento en el tiempo de desaceleración, disminución de la velocidad de la onda E y aumento del componente de la onda A (relación menor de 0.8).

*Patrón restrictivo:* se presenta con un ventrículo rígido con elevación marcada de la presión de fin de diástole; aumento en la velocidad de la onda E, relajación E/A mayor de 2, tiempo de desaceleración y tiempo de relajación isovolumétrica cortos.

*Pseudonormalización:* tiempo de desaceleración normal y una relación E/A que vuelve a 1-1.5 por disminución relativa de la velocidad de componente A. Es un punto intermedio entre el patrón restrictivo y el de relajación alterada. Se puede hacer manifiesto con maniobra de Valsalva. La presión de la aurícula aumenta, así que esta se vuelve la fuerza que dirige la apertura de la válvula mitral generando onda E de mayor amplitud. Además, los pacientes sintomáticos con falla cardíaca tienen presiones pulmonares

elevadas; en ausencia de enfermedad pulmonar, aumento en la presión de la arteria pulmonar es indicativo de aumento en las presiones de llenado izquierdas.

Cuando la presión auricular aumenta más, esta se iguala muy rápidamente con la elevada presión ventricular dando origen a un tiempo de desaceleración muy corto en el patrón restrictivo.

El Doppler tisular permite evaluar el movimiento y velocidad de las fibras del miocardio y del anillo mitral; normalmente se pueden obtener dos velocidades en la diástole, temprana  $e'$ , y tardía  $a'$ , la primera dependiente de la relajación ventricular y la segunda de la función sistólica auricular. Clínicamente, pueden ser de mayor utilidad ya que son menos dependientes de la precarga. Una relación  $E/e'$  menor de 8 indica presiones de llenado normales, mientras que mayor de 15 elevadas<sup>9</sup>.

La velocidad de  $e'$  es la menos dependiente de precarga y la que más se ha validado para evaluar la presión de llenado en cardiomiopatía hipertrofica, fibrilación auricular, taquicardia sinusal, postransplante<sup>10</sup>.

En casos de disfunción sistólica avanzada, con Fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor del 30%, el Doppler no tiene capacidad para estimar las presiones de llenado. Sin embargo en el contexto de fracción de eyección preservada es la herramienta ecocardiográfica más útil.

El crecimiento de la aurícula izquierda es a la disfunción diastólica lo que la hemoglobina glicosilada es la diabetes, por lo cual la evaluación estructural de este componente es muy importante e inicial para definir Disfunción Diastólica<sup>11</sup>.

La aurícula tiene funciones muy importantes: bomba propulsora de flujo sanguíneo, reservorio de volumen y tracto de conducción que permite el paso de la sangre desde el sistema venoso pulmonar al ventrículo. El incremento en la dimensión auricular es un marcador muy importante de la disfunción diastólica; volumen por encima de 34ml/m<sup>2</sup> es marcador de muerte, falla cardíaca, Fibrilación auricular y evento cerebrovascular. Sin embargo se debe excluir la presencia de enfermedad valvular, fibrilación/flutter auricular, anemia, bradicardia, estado de alto gasto<sup>9</sup>.

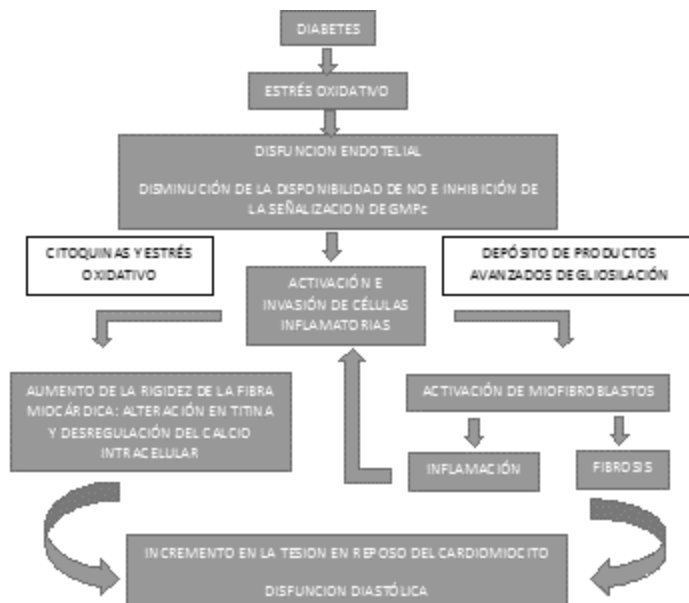


Otro parámetro de evaluación importante para disfunción diastólica es la hipertrofia, cuya frecuencia es más alta con masas ventriculares mayores o iguales a 90g/m<sup>2</sup> en mujeres y 115 en hombres según estudios recientes<sup>9,10</sup>.

## 2.2 Diabetes y disfunción diastólica

Desde hace varios años, datos como los derivados del estudio Framingham indican a la diabetes como factor que duplica el riesgo de desarrollar falla cardíaca, confirmado en estudios adicionales como SOLVD y HOPE. Lo anterior independiente de otros factores de riesgo clásicos<sup>12</sup>. Varios trabajos han planteado el desarrollo de disfunción ventricular como complicación directa de la diabetes. El primer escrito data desde que Rubler y cols. en 1972, realizaron un estudio *post mortem* en pacientes con nefropatía diabética, se encontró que 4 pacientes presentaban insuficiencia cardíaca sin signos de patología coronaria ni otras causas conocidas de disfunción ventricular. Las lesiones encontradas hicieron pensar que la diabetes *per se* es capaz de afectar la función ventricular izquierda, introduciéndose el término de miocardiopatía diabética<sup>13,14,15</sup>.

Los factores más importantes en el desarrollo de la miocardiopatía diabética son alteraciones metabólicas como aumento en ácidos grasos libres, deficiencia de carnitina, alteración en la homeostasis del calcio, fibrosis miocárdica (aumento de angiotensina II, IGF.I y citoquinas inflamatorias), microangiopatía, disfunción endotelial, resistencia a insulina y neuropatía autonómica. Todo lo anterior favorece la hipertrofia miocárdica concéntrica, endurecimiento del músculo ventricular e incapacidad de la fibra miocárdica de volver a su longitud original. Se acompaña de aumento en el depósito de colágeno tipo 1 y disminución de la expresión de Titina (importante en la elasticidad)<sup>3, 4,5</sup> (Figura 2).

**Figura 2. Fisiopatogenia disfunción diastólica**

Modificada de Lam et. al (ref. 4).

Uno de los más importantes factores que causa daño directo a los cardiomiocitos es la hiperglucemia; varios estudios muestran la presencia de disfunción diastólica en pacientes con hba1c mayor de 8%. La hiperglucemia sostenida incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno generando daño oxidativo al DNA, conllevando a apoptosis y fibrosis. La formación de productos avanzados de glicosilación genera entrecruzamiento de proteínas, entre ellos colágeno y elastina, conllevando a aumento de la rigidez de la fibra miocárdica<sup>4</sup>.

El aumento en el flujo de glucosa hacia la vía de hexosamina se asocia a alteración en el control del calcio intracelular con disminución de su recaptación al retículo endoplásmico. Además de la hiperglucemia está el aumento en el depósito de ácido grasos libres que excede la capacidad oxidativa mitocondrial, conllevando a aumento en mediadores como la ceramida. Ésta está implicada en daño mitocondrial, apoptosis y fibrosis<sup>4,1</sup>.

Lo anterior se potencia por el daño microvascular; degeneración hialina arteriolar, engrosamiento de la membrana basal y disminución de la densidad de la red capilar<sup>4</sup>.

En etapas iniciales el curso es subclínico y solo se pueden detectar cambios a nivel histológico. Cuando se empieza a establecer la hipertrofia y la fibrosis son evidentes los cambios diastólicos ecocardiográficos<sup>4</sup>.

A nivel clínico, en estudios de diabéticos sin hipertensión asintomáticos, hasta el 47% muestran disfunción diastólica. Lo anterior contrasta con la población general; en una comunidad europea de 24-75 años, disfunción diastólica como tiempo de relajación isovolumétrica mayor de 92 y relación E/A menor de 1, se presenta en promedio en un 11%. Si se asume un criterio más estricto como requerir uso de diurético o un área de aurícula izquierda aumentada, la prevalencia es del 3.1%<sup>17</sup>.

Según la edad la frecuencia cambia, 2.8% antes de los 35 años y 15.8% en mayores de 65 años. La mayoría de casos se explican por la presencia de enfermedad coronaria, Hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda y diabetes<sup>17</sup>.

En diferentes países se han realizado ya varios estudios con el fin de evaluar la disfunción diastólica en pacientes diabéticos. Greenberg et al<sup>18</sup> estudió 2770 pacientes diabéticos en la Clínica Mayo, con criterio de Doppler tisular el 23% tenía evidencia de disfunción diastólica dada por relación E/e' mayor de 15, lo cual se asociaba a mayor masa ventricular y mayor volumen auricular. A 5 años el riesgo de falla cardíaca aumenta de 16 al 35% independiente de otros factores de riesgo. Por cada punto que aumenta la relación E/e' el riesgo de falla cardíaca aumenta en 3%. Se debe tener en cuenta que este estudio se realizó en población norteamericana de raza blanca, con poca representación de hispanos.

Con la edad, la anatomía y función auricular izquierda se afecta en pacientes diabéticos; Stefanidis<sup>19</sup> y cols. Analizó 160 pacientes diabéticos y 110 controles pareados por rango de edad; menor de 46, 46-60, 61-75 y mayores de 75. Se excluyeron los que tenían diagnóstico de enfermedad coronaria y FEVI menor del 50%. La disfunción diastólica medida con la reducción de la velocidad de onda E aumenta con la edad en los dos grupos independiente de ser diabético o no. Algo similar ocurre en este estudio con el tiempo de desaceleración de la onda E. Por otra parte la diabetes propiamente y la enfermedad coronaria tiene efecto sinérgico; En pacientes diabéticos con aterosclerosis coronaria demostrada mediante ecografía coronaria, entre mayor sea la disfunción microvascular en el flujo sanguíneo es mayor el grado de disfunción diastólica<sup>20</sup>. En el

trabajo de Atas et al, se realizó evaluación ecocardiográfica 3D a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 40 controles; se encontró mayor volumen de aurícula izquierda en el primer grupo, al igual que alteración en la distensibilidad y contractilidad (en mediciones como Índice de expansión y fracción de eyección activa)<sup>21</sup>. Kaddapu reporta datos similares sobre la estructura y función auricular izquierda en pacientes diabéticos, haciendo énfasis que son mucho más pronunciados los cambios con respecto a pacientes con Hipertensión Arterial<sup>22</sup>. Se ha relacionado también los cambios anatómicos y una mayor prevalencia de disfunción diastólica con mayores niveles de hemoglobina glicosilada, con diferencias alrededor de 0.5% en diabéticos normotensos<sup>23</sup>.

Adicionalmente, Poulsen y cols.<sup>24</sup> en su estudio prospectivo observacional de 305 diabéticos sin enfermedad cardiovascular conocida, solo el 9% tiene disfunción sistólica; sin embargo, el 40% tiene disfunción diastólica, lo cual se reduce al 32% si se tiene en cuenta un volumen auricular aumentado. El grado 2 de disfunción diastólica y el área auricular aumentada fueron predictores significativos de cambios isquémicos en perfusión miocárdica.

Eliminado la interacción con Hipertensión Arterial con criterios de selección estrictos, en este estudio de *Rajput* y cols.<sup>25</sup> compararon 30 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no controlada de más de 1 años de evolución con igual cantidad de controles. Se excluyeron hipertensos, con enfermedad coronaria y disfunción valvular<sup>26</sup>.

En los diabéticos el promedio de la onda A fue de 0.71, significativamente más alto que el de los controles. En cuanto a la onda E fue menor en diabéticos vs controles (0.67 vs 0.79). Una relación E/A alterada sugerente de disfunción diastólica se encontró en 63% de los diabéticos a diferencia de los controles donde ninguno mostró alteración. La franja de edad más afectada fue entre los 41-50 años. Otros parámetros como tiempo de desaceleración y tiempo de relajación isovolumétrica no mostraron diferencias significativas. Luego de 3 meses de adecuado control metabólico las alteraciones persisten.

En otros estudios, se reporta prevalencia de disfunción diastólica entre el 20-40% de pacientes diabéticos asintomáticos. Sin embargo la mayoría dejan escapar pacientes con patrón de pseudonormalización. Usando el flujo de venas pulmonares y maniobra de Valsalva, la cifra aumenta hasta en 60% en pacientes entre 38 y 67 años<sup>27</sup>.

De población no europea ni norteamericana, se conoce el estudio de Patil y cols.<sup>28</sup> estudio de casos y controles 127 pacientes diabéticos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor igual del 50%, el 54% tiene evidencia de disfunción diastólica a diferencia del 11% en controles. Hay relación proporcional entre la frecuencia de disfunción diastólica y más de 10 años de duración de la enfermedad y hba1c% mayor de 7.5. Se excluyeron hipertensos y con enfermedad coronaria.

El parámetro de disfunción diastólica que mayor diferencia significativa se obtuvo fue E/e con media de 18.6 +- 3.5 vs 8.8 +- 1.24 en controles. E/A también tuvo diferencia significativa, 0.79 +- 0.13 vs 1.21 +- 0.22. La mayoría de pacientes con retinopatía y neuropatía muestran disfunción diastólica.

No se puede olvidar la Hipertensión Arterial es un poderoso factor de riesgo en la incidencia de Falla cardiaca tanto de fracción de eyección deprimida como preservada<sup>30,31</sup>. La cardiopatía hipertensiva es por lo general caracterizada por la presencia de Hipertrofia Ventricular Izquierda y Crecimiento Auricular Izquierdo<sup>32</sup>. Es una respuesta ante la pos-carga crónicamente aumentada y permite normaliza el estrés en la pared ventricular. A pesar de ser un mecanismo adaptativo, es un marcador pronóstico importante en Hipertensión Arterial. La hipertrofia es de características concéntricas y muchos autores proponen que puede progresar a dilatación de la cavidad. Aunque interactúan con la Hipertensión Arterial factores como la obesidad<sup>33,34</sup>, existen muchos datos sobre la asociación directa e independiente de Hipertensión Arterial y Disfunción diastólica, por lo cual es de gran importancia resaltarla como potencial factor de interacción con Diabetes Mellitus<sup>35</sup>.

En el caso de Hipertensión arterial, la disfunción diastólica puede deberse a alteraciones estructurales como hipertrofia y fibrosis, aunque también a alteraciones funcionales a nivel celular asociadas a hipoxia e isquemia. Típicamente la progresión de la Hipertensión Arterial sistémica conlleva a aumento de la rigidez de la pared aórtica, generando incremento en la resistencia a la eyección ventricular. Este fenómeno es un importante estímulo para la Hipertrofia ventricular y podría ser el factor predominante de la Disfunción Diastólica en HTA a diferencia del generado únicamente por Diabetes Mellitus<sup>36,37,38</sup>. Varios autores han reportado que el manejo de la Hipertensión Arterial, principalmente con bloqueadores de receptores de Angiotensina 2 y de la Enzima

convertidora de Angiotensina pueden disminuir los cambios de disfunción diastólica<sup>39,40,41</sup>, tanto en pacientes de raza blanca como de origen africano<sup>42</sup>.

## Capítulo 3

### 3. Metodología

#### 3.1. Diseño de investigación

Estudio cuantitativo, analítico, retrospectivo, tipo casos y controles.

#### 3.2. Hipótesis

- HIPOTESIS NULA: No hay asociación estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de DM en los 2 grupos de estudio.
- HIPOTESIS ALTERNA: hay asociación estadísticamente significativa en cuanto a la presencia de DM en los 2 grupos de estudio.

#### 3.3. Población y muestra

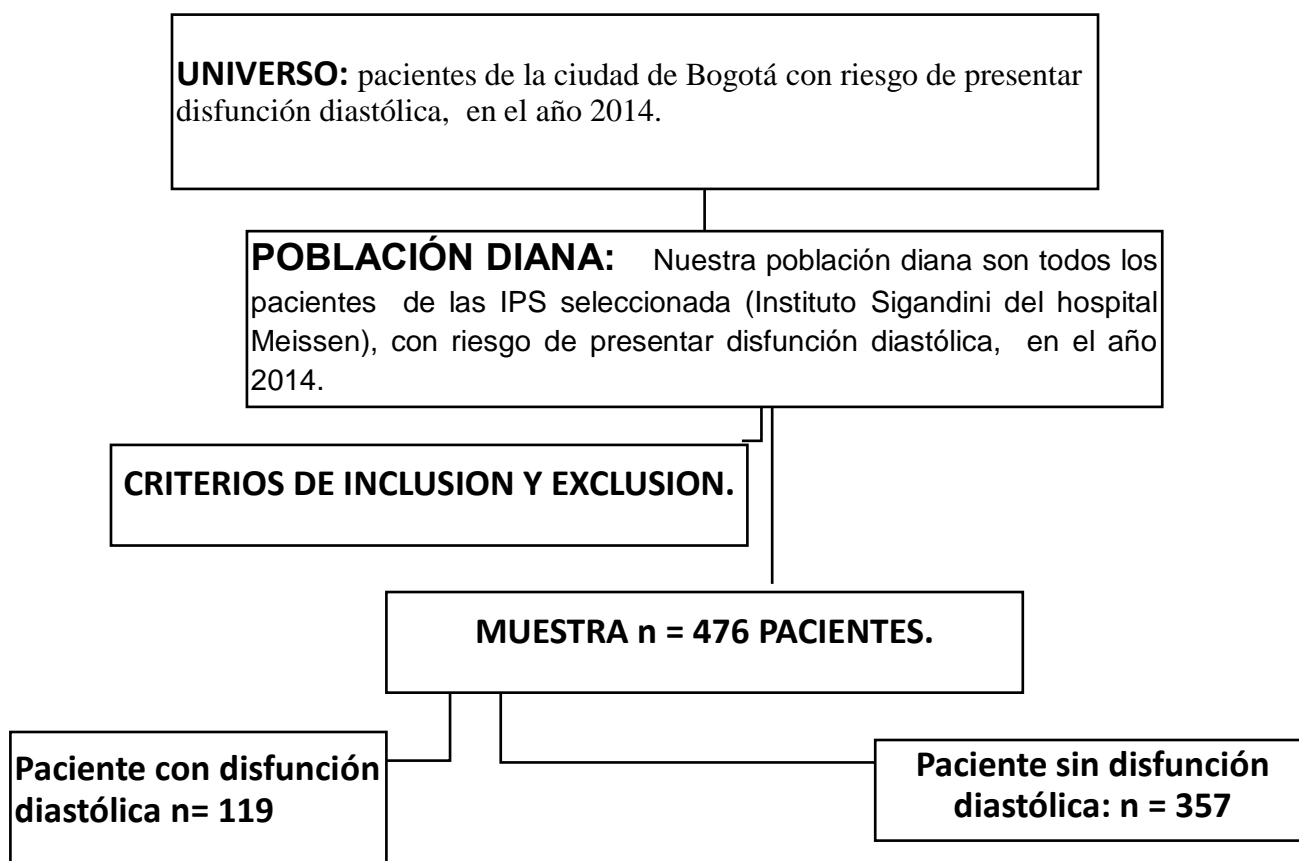
- Nuestro universo son todos los pacientes de la ciudad de Bogotá con riesgo de presentar disfunción diastólica (remitidos por el clínico tratante a estudio ecocardiográfico), en el año 2014 a 2015
- Nuestra población diana son todos los pacientes enviados a una IPS seleccionada para evaluación ecocardiográfica. (Instituto Sigandini en Hospital de Meissen).
- Nuestra muestra se calculó con el programa epi info 7, usando el StatCalc para estudios de casos y controles, así:
  - Nivel de confianza del 99,99%

- Poder 90%
- Porcentaje de resultado en los controles (Disfunción diastólica en pacientes sanos tomando el porcentaje la literatura, teniendo en cuenta la relación A/E): 28,1%
- Porcentaje de resultado en los casos, (Disfunción diastólica en pacientes diabéticos tomando el porcentaje la literatura, teniendo en cuenta la relación A/E la complicación más importante): 80,6%
- OR. de 10,28

**Tabla 1. Determinación muestra**

	<b>“Disfunción diastólica” SI</b>
<b>Expuestos (Diabéticos).</b>	49
<b>No expuestos (Diabéticos).</b>	49
<b>Total</b>	98

### 3.3.1. Selección de la muestra





**Muestra final:** 476 pacientes, finalmente teniendo en cuenta que los pacientes cumplieron los criterios de inclusión se realizó el análisis con una comparación entre de 3 controles por cada caso, dado que se cumplió el N mínimo calculado por epi info.

### **3.4. Criterios de inclusión y de exclusión**

#### **3.4.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo mayor a 50%.
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus por historia clínica.

#### **3.4.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con antecedente de cardiopatía congénita.
- Pacientes con cardiopatía de causa ya definida, diferente a diabetes mellitus (con excepción de pacientes con cardiopatía hipertensiva y esclerosis mitroaórtica).

### **3.5. Grupo de estudio**

Pacientes con disfunción diastólica que cumplen con criterios de inclusión

### **3.6. Grupo control**

El grupo control será formado por pacientes reclutados en forma consecutiva, de similar franja etaria, sin evidencia disfunción diastólica, que serán seleccionados por proceso de emparejamiento de la base de datos de ecocardiografía de 2014 y 2015 de IPS Instituto Sigandini del hospital de Meissen. Los pacientes serán emparejados con el grupo estudio por igual género, edad, presencia o no de HTA y cardiopatía hipertensiva.

### **3.7. Fuentes de información y técnicas de recolección**

#### **3.7.1. Fuente primaria de información**

Los datos serán recolectados directamente de las órdenes médicas e información recolectada durante realización de examen de los pacientes a quienes se les realizó ecocardiograma en el Instituto Sigandini, cuya sede se encuentra en el hospital Meissen.

Los estudios serán realizados y grabados en equipo de ecocardiografía Phillips Sonos 7500 con sonda 2,5-3,5 MHz y tomados por un mismo operador (Dr. Oscar Amaris, Médico Cardiólogo)

#### **3.7.2. Instrumento de recolección**

En el programa EXCEL 2013 se realizó un formato donde se recolecto en forma electrónica la información requerida para constituir las variables del estudio.

#### **3.7.3. Selección y capacitación del personal de recolección de los datos**

La base de datos se construyó por los integrantes del equipo investigador con el instrumento electrónico donde ingresaron los datos encontrados en los reportes ecocardiográficos, se realizaran reuniones periódicas de 1 hora cada semana para supervisar el ingreso adecuado de los datos.

### 3.8. Operativización de las variables

**Tabla 2. Operativización de variables**

GRUPO DE VARIABLE	Nombre	Definición operativa	Código	Código excepción.	Escala	Nivel de medición.
	Variable					
CARACTERIZACIÓN	GEN		1. mujer, 2. Hombre	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	ID					
	IMC		1. desnutrición, 2. normal, 3.sobrepeso, 4.obesidad.	(5) sin dato.	ordinal	Categórica
	Peso-KG	kg			Ordinal	Escala
	ED	años			Ordinal	Escala
	Talla	cm			Ordinal	Escala
	SC				Ordinal	Escala
	EDCAT		1. menor de 35 años, 2. 36 a 55 años, 3. 56 a 75 años, 4. ≥ 76 años.	(6) sin dato.	ordinal	categórica
ANTECEDENTES PATOLOGICOS	HTA		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	DM2		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	ECV		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	CHTA		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	ARRITMIA		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	TEP		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	INS.		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categórica
	ICC		1. Si, 0. No	2. Sin dato	Nominal	categórica
INDICES ECOCARDIOGRAFICOS	Vel e2	mm/seg			Ordinal	escala
	E/A				Razón	escala
	E/e'				Razón	escala
	FE				Razón	escala
	VOLAINX	ml			Razón	escala
	MVI				Razón	escala

	VVI	MI			Razón	escala
	TRI	seg			Ordinal	escala
		seg			Razón	escala
	TDE					
	VOLAI	ml			Ordinal	escala
RESULTADOS	DD		1. Si, 0. No	2. Sin Dato.	Nominal	categorica
	DD TIPO.		1. 2. 3.	4. sin Dato.	Nominal	categorica

### 3.9. Calidad del dato. Control de sesgos y errores

Tabla 3. Control de sesgos

CLASIFICACION DEL SESGO	CONTROL DEL SESGO	
SESIGO		
INFORMACIÓN	De mala clasificación, Elaboración o definición errónea de los parámetros o instrumentos de recolección de información.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Se realizara una asesoría exhaustiva a los investigadores para minimizar las diferencias en criterios en el momento de ingresar la información a la base de datos.</li> <li>- Los parámetros ecocardiográficos serán tomados de la lectura de un único especialista.</li> <li>- Se realizara una validación previa del instrumento de recolección de información.</li> </ul>
SELECCIÓN	1. La distribución errada de los individuos en los grupos entre sanos	1. Disfunción diastólica. Definida: <b>E/A &lt; 0.8 y VOLAINX &gt; 34 ml.</b> DD 1: E/A < de 0.8, TDE > 200, DD 2: E/A de 0.8 – 1.5 y TDE de 160-200 VOLAINX y DD 3: E/A>

	y casos de disfunción diastólica.	2 y TDE <160
<b>CONFUSION</b>	La presencia de una tercera variable relacionada con la exposición y con el desenlace que pueda alterar la relación entre estas dos.	Se Identificaran todas las variables que en la literatura se reportan como factores de riesgo para afectar el desenlace tales como hipertensión arterial, edad, y se identificara si hubo diferencias entre los dos grupos de estudio. Si se presentaran se realizara un análisis estratificado y análisis multivariado si se cumplían los supuestos necesarios para ello.

### 3.10. Control de errores

Tabla 4. Control errores

CLASE DE ERROR	ERROR	CONTROL DEL ERROR
<b>TIPO I.</b>	Encontrar diferencias entre la presencia de disfunción diastólica entre los dos grupos cuando no las hay.	Se redujo la probabilidad de error al 1 % con adecuado cálculo del tamaño de muestra teniendo en cuenta lo reportado en la literatura.
<b>TIPO II.</b>	No encontrar diferencias entre la presencia de disfunción diastólica en los dos grupos cuando existen en la realidad	Control de los sesgos mediante evaluación de las variables de confusión y adecuada estratificación. Se calculó la muestra con un poder del 90%

### 3.11 Técnicas de procesamiento y análisis de la información

El presente, es un estudio observacional analítico tipo casos y controles.

#### 3.11.1 Base de datos

La base de datos originalmente se encuentra en Microsoft ACCES 2001. Con el fin de depurar la información la base de datos se construirá en EXCEL 2013 por medio del instrumento elaborado en donde se ingresó la información recolectada de las órdenes médicas, y las medidas ecocardiográficas.

### **3.11.2. La digitación de la información**

La información se tomó directamente de la orden médica, la lectura y el interrogatorio del especialista y se ingresó en un formato electrónico de EXCEL para ir formando la base de datos. La base de datos no contemplo preguntas abiertas para evitar confusión por los recolectores de la información.

### **3.11.3. El control de inconsistencias**

Se realizara revisando en reuniones periódicas semanales por los investigadores principales, la correcta digitación de los datos.

## **3.12. Plan de análisis estadístico**

La visión general es evaluar si existe relación entre la presencia de diabetes mellitus y la disfunción diastólica evidenciada en la alteración de los índices ecocardiográficos, comparado con un grupo sin este antecedente. Por medio de un análisis univariado con las pruebas respectivas pruebas de Hipótesis se determinará si se encuentran diferencias estadísticamente significativas que sugieran asociación, dado que es un estudio de casos y controles, debido a que la incidencia es desconocida, el método de estimación del riesgo relativo es diferente y se estima calculando el OR.

Se realizara análisis estadístico mediante sistema SPSS 20. Se aplicarán las pruebas de t de Student (para cruzar variables categóricas con cualitativas) y Chi cuadrado para cruzar las variables categóricas entre sí, (para todas con un nivel alfa de 0.05).

La variable independiente principal será el antecedente de disfunción diastólica, que se cruzara con las variables ecocardiográficas, expuestas en la tabla de variables, y finalmente con la presencia de diabetes mellitus.

## **3.13. Control de variables de confusión**

Las principales variables de confusión del estudio son hipertensión arterial y edad, como se describe en la tabla de control de sesgos. En el análisis de las variables de confusión se plantea la realización de análisis multivariado si se encuentran diferencias significativas entre los grupos.

Con los resultados obtenidos en el análisis estadístico en SPSS 20 se describieran las conclusiones en un archivo de texto de Word t para presentar los resultados.

### 3.14. Aspectos éticos

De acuerdo a la resolución 8430 del Ministerio de la Protección Social de Colombia este estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que la información será recolectada de manera retrospectiva, no se realizó ninguna intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Por este motivo no requiere de consentimiento informado.

Por otro lado desde la perspectiva de las normas establecidas internacionalmente tenemos que este estudio se acopla a los lineamientos de:

- Respeto por las personas, lo cual implica que nuestro estudio no vulneró la autonomía de las personas ni afecto a personas con autonomía disminuida.
- Se preservó la confidencialidad de la información de las personas cuyos datos participaron en el estudio con manejo de la base de datos exclusivo por los investigadores, sin incluir en la base de datos nombres u otros datos personales.
- Beneficencia, teniendo en cuenta que nuestro estudio no hace daño a los participantes y si tiene gran beneficio el aporte al conocimiento que arroje la investigación para las personas que sufren Diabetes mellitus y cardiopatías. Además los datos obtenidos permiten generar recomendaciones al interior de la institución participante de tal manera que se mejora la atención de la población a la que se hace referencia en el estudio, lo que también va en paralelo con el buen nombre de la institución.
- Justicia, refiriéndonos al trato confidencialidad de los datos del estudio y la equidad en dar a conocer los aportes de este estudio a la población general.
- Como investigadores aclaramos que no tenemos ningún interés particular de beneficiar a una empresa o algún estamento del sistema de salud, la realización de esta investigación tiene fines netamente científicos, para aportar al conocimiento de esta patología, los hospitales donde se recolecto la información no tienen ninguna injerencia en el manejo de los datos ni los resultados.
- Se realizó una carta al instituto participante para la aprobación del proyecto con las condiciones establecidas.

Los autores de este proyecto declaramos que todos hemos contribuido intelectualmente en su elaboración, y que hemos aprobado la versión final de este.



## Capítulo 4

### 4. Resultados

Se realizó un estudio de tipo casos y controles en centros de salud especializados de la ciudad de Bogotá, El cálculo del tamaño de muestra inicial se realizó basado en el hallazgos reportados en la literatura mundial de 28,1 % de disfunción diastólica en pacientes sin factores de riesgo, teniendo en cuenta el volumen de la auricular izquierda (indexado) y la relación E/A que son medida más importantes, y del mismo modo 80,6% en pacientes con diabetes mellitus. La función de Statcalc de Epi info generó una muestra mínima de 98 pacientes, sin embargo para aumentar la potencia estadística en el análisis se incluyeron 476 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales se tomaron 119 como casos (pacientes con disfunción diastólica) y 357 como controles, para un cruce 1 a 3 respectivamente.

#### 3.1 Características de la población

**Tabla 5. Distribución de las variables cuantitativas entre los casos y controles.**

CASOS		TALLA	PESO	SCT	IMC	EDAD	FE
	N	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00
	Media	154,96	69,69	1,65	28,98	70,33	66,94
	Desv. típ.	7,36	17,29	0,21	6,73	11,55	6,96
	Varianza	54,19	299,03	0,04	45,28	133,44	48,48
CONTROLES	N	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00
	Media	159,44	68,35	1,68	26,89	65,02	67,67
	Desv. típ.	8,69	13,75	0,19	4,99	12,55	6,31
	Varianza	75,60	189,17	0,04	24,90	157,41	39,84
TOTAL	N	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00
	Media	158,32	68,68	1,67	27,41	66,35	67,49
	Desv. típ.	8,60	14,71	0,20	5,54	12,51	6,48
	Varianza	73,90	216,40	0,04	30,74	156,41	42,01

En la tabla 5. Se describe que las características antropométricas de la muestra así como el parámetro ecocardiográfico fracción de eyección (FE), las cuales son comparables entre los grupos estudio. La media de edad fue de 66,9 en el grupo control y de 67,6 en el de DD. Se encuentra que el peso e IMC promedio en el grupo caso y el control es de 28,98 y 26,89 respectivamente. La edad promedio fue de 70,3 en casos y 65,02 en controles.

**Tabla 6. Distribución de parámetros ecocardiográficos entre los casos y controles.**

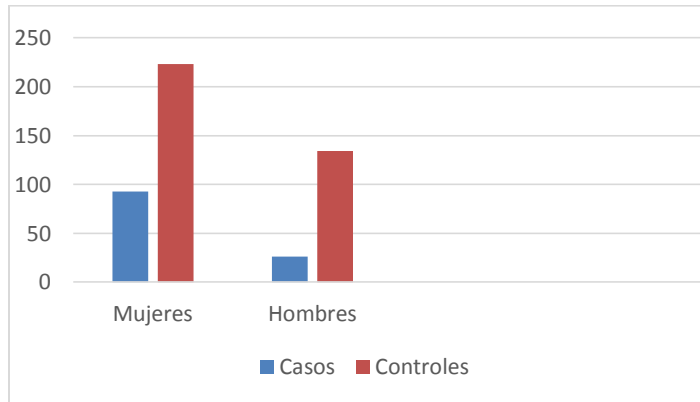
		E/e	E/A	TRI	TDE	VOLAINX	VALAI	MVI	VOLVID
CASOS	N	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00	119,00
	Media	8,95	0,8	95,73	261,88	44,54	73,06	227,04	77,39
	Desv. típ.	3,76	0,33	26,01	99,27	12,83	21,06	62,22	38,39
	Varianza	14,12	0,11	676,69	9854,77	164,56	443,67	3871,87	1473,60
CONTROLES	N	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00	357,00
	Media	7,74	0,90	89,57	241,14	23,54	39,50	195,92	75,22
	Desv. típ.	3,18	0,37	22,27	87,38	6,70	12,63	66,80	38,43
	Varianza	10,10	0,14	495,99	7636,13	44,90	159,48	4462,49	1477,13
TOTAL	N	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00	476,00
	Media	8,04	0,87	91,11	246,32	28,79	47,89	203,70	75,76
	Desv. típ.	3,37	0,36	23,39	90,84	12,55	21,01	67,00	38,39
	Varianza	11,35	0,13	546,97	8252,07	157,39	441,30	4488,41	1474,02

En la tabla 6 se describen parámetros ecocardiográficos entre grupos, se resalta como el volumen indexado de la auricular cuyo promedio es marcadamente mayor en el grupo de casos como es de esperarse; también se encuentra aumentado el promedio de la masa del ventrículo izquierdo.

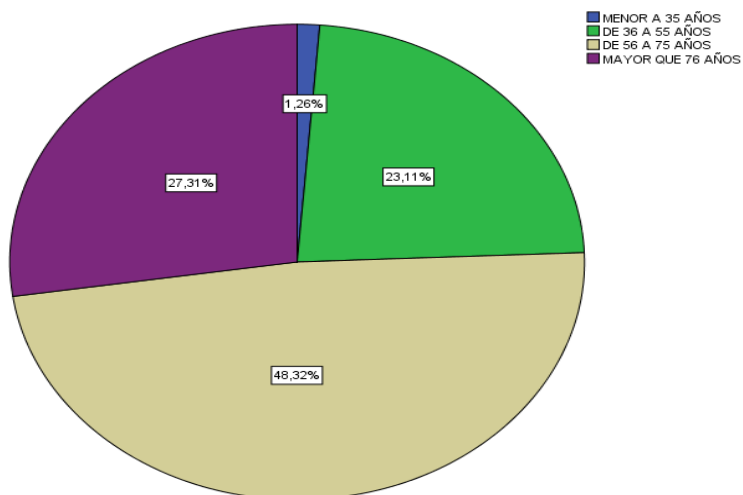
En la tabla 7 se describen las características de la población en cuanto a antecedentes de importancia. Se encuentra que en los pacientes con DM 2 el 25% tiene Disfunción Diastólica. Para el caso de la distribución por Genero se encuentra una mayor presencia de mujeres en la muestra, 66,3%, vs hombres 33,6% (figura 3).

**Tabla 7. Caracterización de la población según antecedentes.**

	N	Num.	CASOS	CONTROLES	OR	IC. Valor inf.	IC. Valor superior	valor de p.
GENERO	476,00	(MUJER)	93,00	223,00	1,81	1,22	2,67	0,02
		(HOMBRE)	26,00	134,00				
Diabetes Mellitus.		120,00	43,00	77,00	2,16	1,25	3,73	0,01
%		25,21	35,83	64,17				
Hipertensión Arterial		163,00	36,00	127,00	1,25	0,75	2,10	0,38
%		34,24	22,09	77,91				
Antecedente de arritmia cardíaca		4,00	2,00	2,00	4,00	0,50	29,39	0,13
%		0,84	50,00	50,00				
Antecedente de ICC.		32,00	5,00	27,00	0,70	0,20	1,93	0,50
%		6,72	15,63	84,38				
Antecedente de TEP		10,00	2,00	8,00	0,99	0,20	4,79	0,99
%		2,10	20,00	80,00				
Antecedente de ECV		12,00	3,00	9,00	1,34	0,35	5,09	0,66
%		2,52	25,00	75,00				
Uso de insulina		33,00	12,00	21,00	2,52	1,18	5,41	0,14
%		6,93	36,36	63,64				
Cardiopatía Hipertensiva		150,00	39,00	111,00	1,80	1,10	3,12	0,18
%		31,51	26,00	74,00				

**Figura 3. Distribución de Genero entre los casos y controles.**

Para complementar la caracterización de la población, En la figura 4 muestra la distribución según grupos etarios resaltando que la mayoría de pacientes se encuentra en el grupo de 56 a 75 años, seguido por el grupo de los mayores a 76 años.

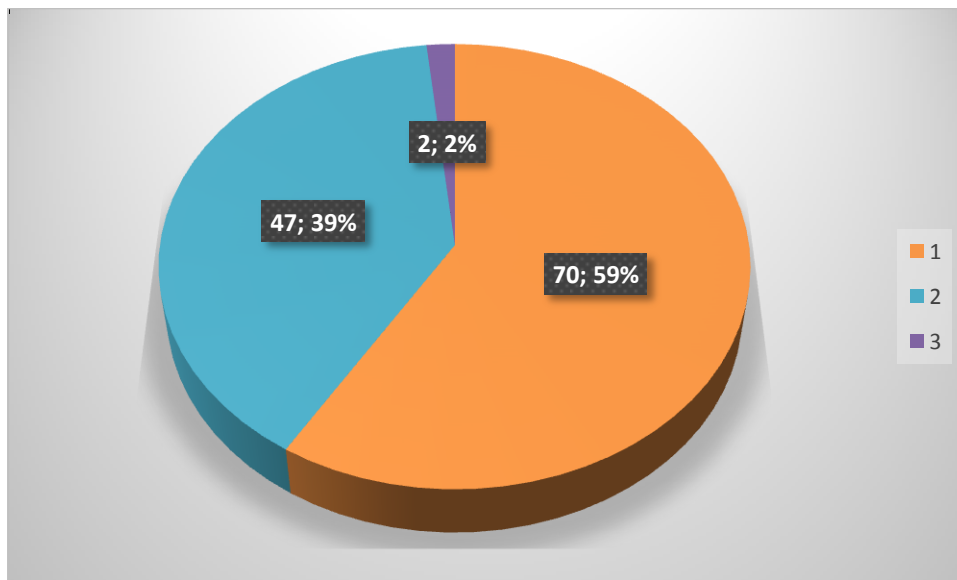
**Figura 4. Distribución de pacientes según grupos etarios.**

### 3.2 Evaluación estadística de los factores asociados a DD

En la tabla 7. Se encontró que el cruce de variables cualitativas con los casos y controles, con un OR significativo para disfunción diastólica asociada a la diabetes mellitus 2 (OR= 2,16) con un intervalo de confianza que no contenía el 1 y una p estadísticamente significativa (0,01). Delos otros antecedentes de importancia según la literatura encontramos el uso de insulina OR= 2,52; y la HTA con OR 1.25, sin significancia estadística.

Profundizando en la distribución de la DD, encontramos que en los grados 1 y 2 hay una mayor frecuencia de la exposición (Diabetes Mellitus). El análisis estadístico aplicando chi cuadrado evidenció una relación significativa con un valor de p de 0,013 (figura 5).

**Figura 5. Distribución de casos según grados de la disfunción diastólica.**



### 3.2.1 Análisis de la población por subgrupos

En la tabla 8, se presenta la distribución de la disfunción diastólica según los subgrupos por IMC; al realizar esta estratificación aplicando la prueba de chi cuadrado se encontró asociación estadísticamente significativa con respecto a la presencia de DD. Lo mismo se aplica para la tabla 9 en que el análisis por grupos etarios también muestra relación estadísticamente significativa.

**Tabla 8. Distribución de la población según disfunción diastólica teniendo en cuenta la clasificación del peso.**

			DD		TOTAL	ESTADÍSTICO DE PEARSON	VALOR DE P.	VALOR DE P ESTRATIFICADO POR HTA.
			SI	NO				
PESO CODIF	DESNUTRICIÓN	Recuento	3	4	7	9,131	0,028	0,155
		% dentro de DD	2,50%	1,10%	1,50%			
	NORMAL	Recuento	33	133	166			
		% dentro de DD	27,70%	37,30%	34,90%			
	SOBREPESO	Recuento	43	143	186			
		% dentro de DD	36,10%	40,10%	39,10%			
	OBESIDAD	Recuento	40	77	117			
		% dentro de DD	33,60%	21,60%	24,60%			

**Tabla 9. Distribución de la población según disfunción diastólica teniendo en cuenta grupo etario**

			DD		TOTAL	ESTADÍSTICO DE PEARSON	VALOR DE P.	VALOR DE P ESTRATIFICADO POR HTA.
			SI	NO				
EDC A	MENOR A 35 AÑOS	Recuento	0	6	6	13,76	0,003	0,011
		% dentro de DD	0,00%	1,70%	1,30%			
	DE 36 A 55 AÑOS	Recuento	17	93	110			
		% dentro de DD	14,30%	26,10%	23,10%			
	DE 56 A 75 AÑOS	Recuento	57	173	230			
		% dentro de DD	47,90%	48,50%	48,30%			
	MAYOR QUE 76 AÑOS	Recuento	45	85	130			
		% dentro de DD	37,80%	23,80%	27,30%			

Como podemos ver en ambas tablas, teniendo en cuenta que la HTA es el principal variable confusora, al controlar adicionalmente esta variable, no se observó modificación en los resultados; mintiéndose así la relación positiva entre un mayor índice de masa corporal y mayor edad con la presencia de Disfunción Diastólica.

**Tabla 10. Análisis estadístico estratificado por HTA entre diabetes mellitus y disfunción diastólica.**

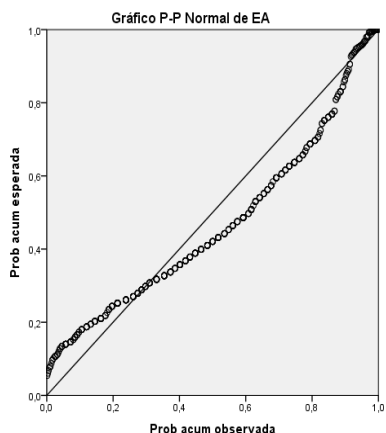
VARIABLE	OR	IC ,95%		valor de p.
		Inf.	Sup.	
diabetes mellitus	2,87	1,49	5,55	0,001
Uso de Insulina	2,74	1,17	6,40	0,016

Hasta el momento de DM2 es la principal variable asociada a la presencia de DD; cuando se realizó un análisis estratificado según la variable HTA. La asociación en DD y DM2 se sigue manteniendo (OR 2,87, con IC 1,49-5,55).

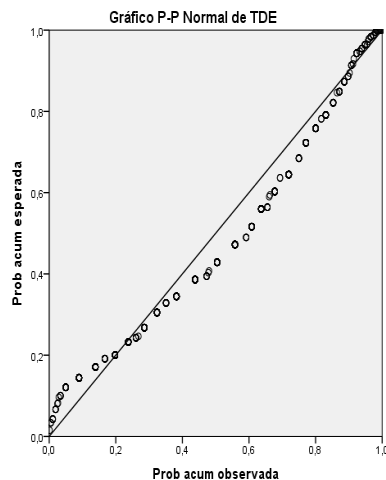
En cuanto a la variable uso de insulina si hay cambios al tener en cuenta el análisis estratificado de HTA, con un OR de 2,749 con p 0,016 (ver tabla 10).

### 3.3. Variables cuantitativas de medidas de función diastólica

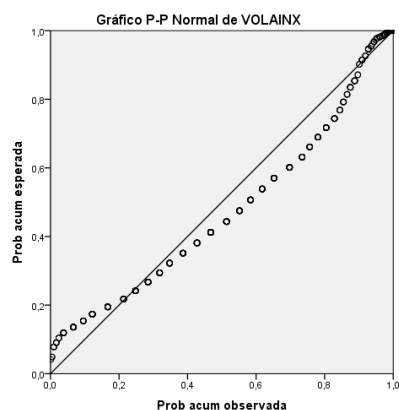
En cuanto al análisis estadístico de las variables cuantitativas se evaluó el tipo de distribución según las figuras PP para las variables más relevantes (índices E/A, TDE Y TRI, edad); se evidencia que tienen una distribución normal, lo cual es importante para el análisis estadístico.



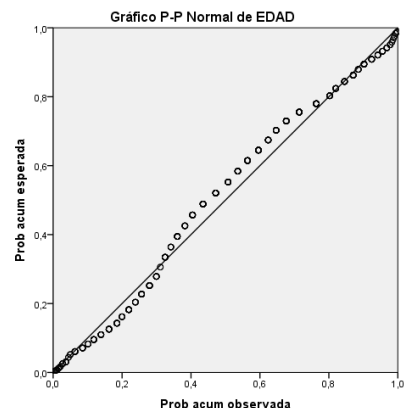
**Figura 6. Distribución Normal variable, índice E/A**



**Figura 7. Distribución Normal variable, índice TDE**



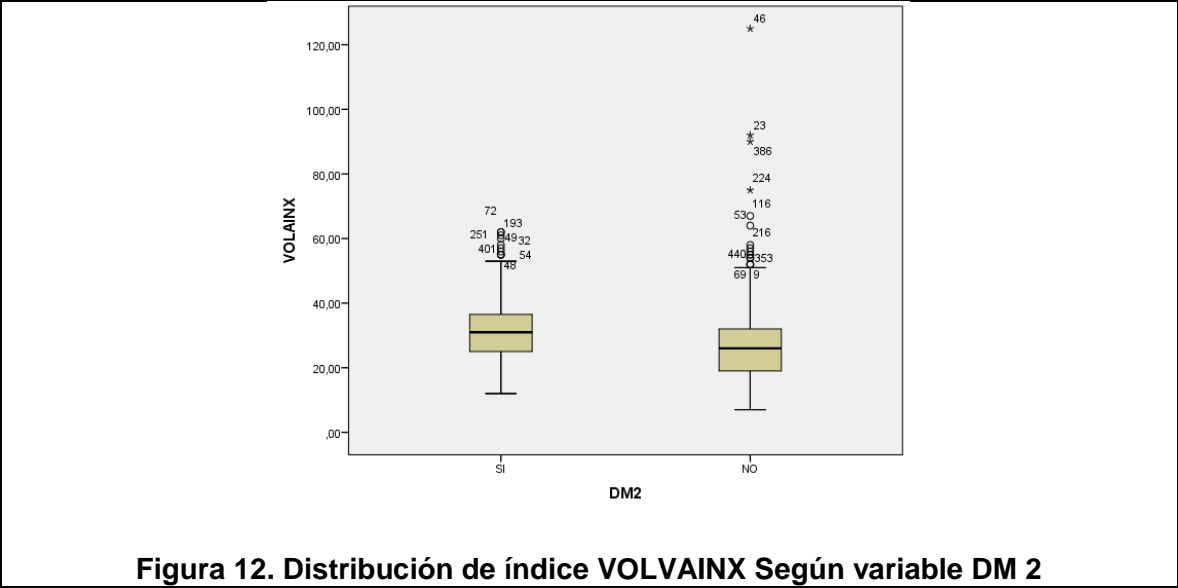
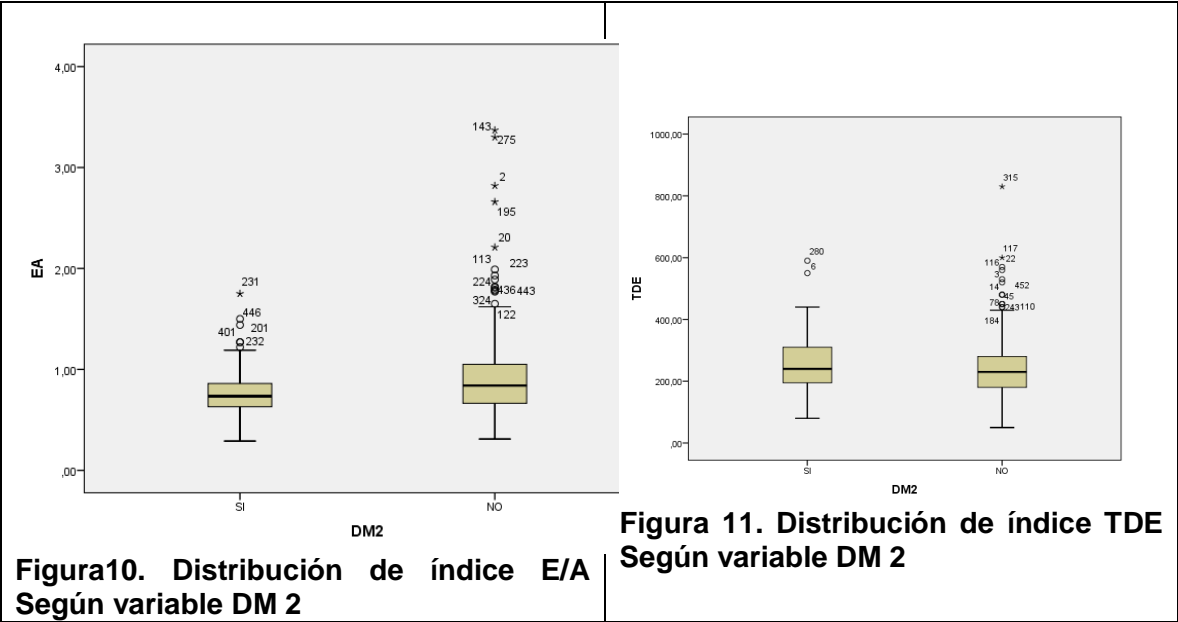
**Figura 8. Distribución Normal variable, índice VOLVAINX.**



**Figura 9. Distribución Normal variable, edad**

Dado que el objetivo de nuestro estudio es determinar si existe alguna asociación significativa entre la presencia del factor de riesgo diabetes mellitus y la disfunción diastólica, Para el análisis de las variables cuantitativas se realizó un análisis descriptivo inicial, las gráfica 10, 11 y 12 muestran la distribución de los índices más relevantes, asociados a Disfunción Diastólica, en relación con la variable Diabetes Mellitus, en general se encuentra que cualitativamente existe una distribución bastante similar de los índices tanto en el grupo de pacientes con DM2 y el grupo que no presenta este factor de riesgo.





En la tabla 11 al realizar en el diagnóstico de la DD se comprueba que efectivamente se acompaña de cambio en los parámetros ya establecidos como diagnóstico de ésta, como son alteración en la relación E/A menor de 0,8 VOLAINX y TDE.

**Tabla 11. Análisis estadístico de las variables cuantitativas entre los grupos.**

	T	SIG. (BILATERAL)	ERROR TÍP. DE LA DIFERENCIA	95% INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA DIFERENCIA	
				Inferior	Superior
FE	-1,07	0,29	0,69	-2,08	0,62
VE2	-3,62	0,00	0,33	-1,83	-0,54
E/E	3,43	0,00	0,35	0,52	1,90
E/A	-2,35	0,02	0,04	-0,17	-0,01
TRI	2,50	0,01	2,46	1,32	11,00
TDE	2,17	0,03	9,58	1,92	39,57
VOLAINX	22,96	0,00	0,91	19,20	22,80
VOLAI	20,89	0,00	1,61	30,40	36,71
MVI	4,48	0,00	6,95	17,46	44,79
VOLVID	0,53	0,59	4,07	-5,82	10,16

Dado nuestro interés de determinar la asociación entre Diabetes mellitus y la presencia de disfunción diastólica, se realizó un cruce de variables cuantitativas con la variable diabetes, cuyos resultados se presentan en la tabla 12. Para este análisis las variables que presentaron asociación significativa con diabetes fueron el índice E/A, VOLAINX, VOLAI y el volumen de fin diástole del ventrículo izquierdo.

**Tabla 12. Análisis estadístico de las variables cuantitativa y la variable Diabetes mellitus.**

	T	SIG. (BILATERAL)	ERROR TÍP. DE LA DIFERENCIA	95% INTERVALO DE CONFIANZA PARA LA DIFERENCIA	
				Inferior	Superior
FE	-0,88	0,38	0,68	-1,94	0,75
VE2	-1,74	0,08	0,33	-1,23	0,07
E/e	0,47	0,64	0,36	-0,53	0,87
E/A	-4,07	0,00	0,04	-0,23	-0,08
TRI	-0,48	0,63	2,47	-6,04	3,67
TDE	0,74	0,46	9,59	-11,74	25,96

VOLAINX	3,06	0,00	1,31	1,44	6,60
VOLAI	3,23	0,00	2,20	2,77	11,40
MVI	1,81	0,07	7,05	-1,08	26,65
VOLVID	-2,50	0,01	4,03	-18,01	-2,17

Adicionalmente a la Diabetes Mellitus, encontramos asociación significativa con edad e índice de masa corporal, por lo cual se evaluó también el impacto de estos dos factores en las variables cuantitativas de función diastólica; en la tabla 13 se muestra el análisis estadístico entre las variables cuantitativas y el peso codificado, encontrándose diferencias significativas en el volumen neto e indexado de la aurícula. Para este análisis se utilizó la prueba ANOVA que es una prueba de asociación entre variables cuantitativas y cualitativas politómicas.

**Tabla 13. Análisis estadístico entre las variables cuantitativas y el peso codificado.**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		valor de p.
						Límite inferior	Límite superior.	
	Total	476	1,67	0,2	0,01	1,65	1,69	
FE	DESNUTRICIÓN	7	67,71	7,02	2,65	61,22	74,2	0,55
	NORMAL	166	67,67	6,39	0,5	66,7	68,65	
	SOBREPESO	186	67,78	6,39	0,47	66,86	68,71	
	OBESIDAD	117	66,74	6,74	0,62	65,51	67,98	
	Total	476	67,49	6,48	0,3	66,91	68,07	
E/e	DESNUTRICIÓN	7	8,32	2,43	0,92	6,08	10,57	0,74
	NORMAL	166	7,89	3,6	0,28	7,34	8,44	
	SOBREPESO	186	7,99	3,25	0,24	7,52	8,46	
	OBESIDAD	117	8,32	3,3	0,3	7,72	8,93	
	Total	476	8,04	3,37	0,15	7,74	8,35	
E/A	DESNUTRICIÓN	7	0,91	0,35	0,13	0,59	1,24	0,56
	NORMAL	166	0,9	0,43	0,03	0,84	0,97	

	SOBREPESO	186	0,85	0,32	0,02	0,8	0,89	
	OBESIDAD	117	0,87	0,32	0,03	0,81	0,92	
	Total	476	0,87	0,36	0,02	0,84	0,91	
<b>TRI</b>	DESNUTRICIÓN	7	94,29	17,98	6,8	77,66	110,91	0,79
	NORMAL	166	90,85	23,46	1,82	87,25	94,44	
	SOBREPESO	186	92,18	23,71	1,74	88,75	95,61	
	OBESIDAD	117	89,6	23,21	2,15	85,35	93,85	
	Total	476	91,11	23,39	1,07	89	93,22	
<b>TDE</b>	DESNUTRICIÓN	7	200	65,32	24,69	139,59	260,41	0,57
	NORMAL	166	244,86	88,32	6,85	231,32	258,39	
	SOBREPESO	186	247,88	85,36	6,26	235,53	260,22	
	OBESIDAD	117	248,71	103,5	9,57	229,76	267,66	
	Total	476	246,32	90,84	4,16	238,14	254,51	
<b>VOLAINX</b>	DESNUTRICIÓN	7	35,43	25,68	9,7	11,68	59,18	0,03
	NORMAL	166	27,07	13,02	1,01	25,08	29,07	
	SOBREPESO	186	28,72	11,57	0,85	27,04	30,39	
	OBESIDAD	117	30,94	12,01	1,11	28,74	33,14	
	Total	476	28,79	12,55	0,58	27,66	29,92	
<b>VOLAI</b>	DESNUTRICIÓN	7	50,71	33,68	12,73	19,57	81,86	0
	NORMAL	166	42,44	19,5	1,51	39,45	45,43	
	SOBREPESO	186	47,12	19,1	1,4	44,36	49,88	
	OBESIDAD	117	56,69	22,44	2,07	52,58	60,8	
	Total	476	47,89	21,01	0,96	46	49,78	
<b>MVI</b>	DESNUTRICIÓN	7	178,14	65,75	24,85	117,34	238,95	0,08
	NORMAL	166	188,59	67,96	5,27	178,18	199	
	SOBREPESO	186	203,72	62,17	4,56	194,72	212,71	
	OBESIDAD	117	226,63	67,28	6,22	214,31	238,95	
	Total	476	203,7	67	3,07	197,66	209,73	
<b>VOLVID</b>	DESNUTRICIÓN	7	66,71	23,93	9,04	44,58	88,84	0,25
	NORMAL	166	77,45	35,69	2,77	71,98	82,92	
	SOBREPESO	186	78,19	37,71	2,76	72,73	83,64	

	OBESIDAD	117	70,05	43,31	4	62,12	77,98
	Total	476	75,76	38,39	1,76	72,3	79,22

De igual forma en la tabla 14 para la edad categorizada, donde se encontró cambios significativos con los parámetros TRI, TDE y relaciones E/e y E/A.

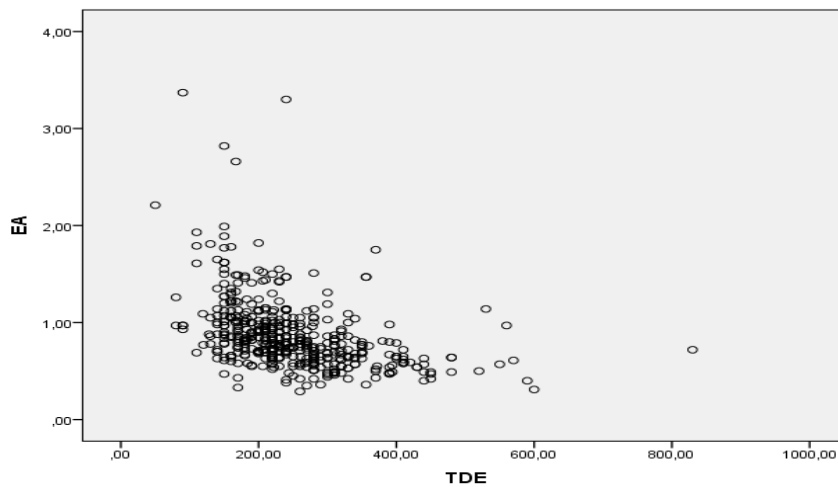
**Tabla 14. Análisis estadístico entre la edad categorizada y las variables cuantitativas.**

		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		
						Límite inferior	Límite superior	
<b>E/e</b>	MENOR A 35 AÑOS	6,00	7,02	2,41	0,98	4,50	9,55	0,004
	36 A 55 AÑOS	110,00	7,50	3,61	0,34	6,81	8,18	
	56 A 75 AÑOS	230,00	7,83	2,81	0,19	7,46	8,19	
	MAYOR A 76	130,00	8,93	3,93	0,34	8,25	9,61	
	Total	476,00	8,04	3,37	0,15	7,74	8,35	
<b>E/A</b>	MENOR A 35 AÑOS	6,00	1,48	0,32	0,13	1,14	1,81	0
	36 A 55 AÑOS	110,00	1,00	0,29	0,03	0,94	1,05	
	56 A 75 AÑOS	230,00	0,84	0,33	0,02	0,80	0,89	
	MAYOR A 76	130,00	0,79	0,42	0,04	0,72	0,86	
	Total	476,00	0,87	0,36	0,02	0,84	0,91	
<b>TRI</b>	MENOR A 35 AÑOS	6,00	75,00	17,61	7,19	56,52	93,48	0
	36 A 55 AÑOS	110,00	82,54	17,70	1,69	79,19	85,88	
	56 A 75 AÑOS	230,00	91,15	22,85	1,51	88,18	94,12	
	MAYOR A 76	130,00	99,05	25,93	2,27	94,55	103,55	
	Total	476,00	91,11	23,39	1,07	89,00	93,22	
<b>TDE</b>	MENOR A 35 AÑOS	6,00	183,33	39,33	16,06	142,06	224,61	0

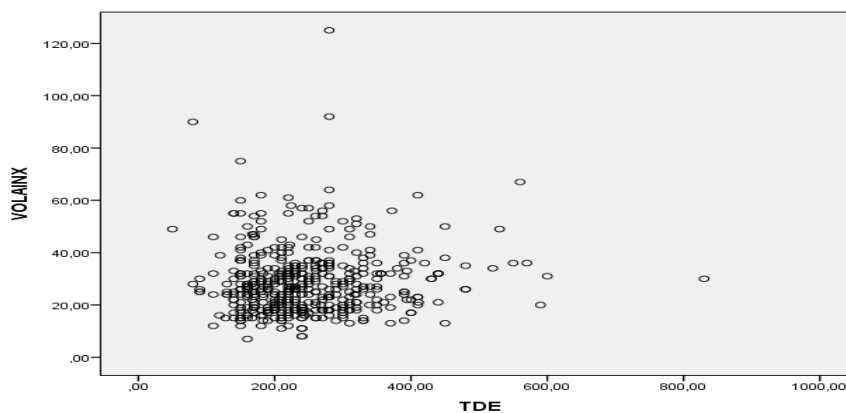
	36 A 55 AÑOS	110,00	206,29	59,83	5,70	194,98	217,60	
	56 A 75 AÑOS	230,00	248,20	88,49	5,83	236,71	259,70	
	MAYOR A 76	130,00	279,78	103,51	9,08	261,81	297,74	
	Total	476,00	246,32	90,84	4,16	238,14	254,51	
VOLAINX	MENOR A 35 AÑOS	6,00	24,33	8,52	3,48	15,39	33,28	0,097
	36 A 55 AÑOS	110,00	26,59	11,50	1,10	24,42	28,76	
	56 A 75 AÑOS	230,00	29,06	12,89	0,85	27,39	30,74	
	MAYOR A 76	130,00	30,37	12,74	1,12	28,16	32,58	
	Total	476,00	28,79	12,55	0,58	27,66	29,92	
VOLAI	MENOR A 35 AÑOS	6,00	43,17	17,17	7,01	25,14	61,19	0,819
	36 A 55 AÑOS	110,00	46,61	21,25	2,03	42,59	50,62	
	56 A 75 AÑOS	230,00	48,20	21,41	1,41	45,42	50,99	
	MAYOR A 76	130,00	48,65	20,37	1,79	45,11	52,18	
	Total	476,00	47,89	21,01	0,96	46,00	49,78	
MVI	MENOR A 35 AÑOS	6,00	162,83	42,89	17,51	117,82	207,85	0,12
	36 A 55 AÑOS	110,00	194,23	71,65	6,83	180,69	207,77	
	56 A 75 AÑOS	230,00	205,97	66,85	4,41	197,28	214,65	
	MAYOR A 76	130,00	209,58	63,13	5,54	198,63	220,54	
	Total	476,00	203,70	67,00	3,07	197,66	209,73	
VOLVID	MENOR A 35 AÑOS	6,00	45,33	52,31	21,35	-9,56	100,22	0,25
	36 A 55 AÑOS	110,00	75,39	44,06	4,20	67,07	83,72	
	56 A 75 AÑOS	230,00	75,70	37,51	2,47	70,83	80,57	
	MAYOR A 76	130,00	77,58	33,73	2,96	71,73	83,44	
	Total	476,00	75,76	38,39	1,76	72,30	79,22	

Finalmente se grafica (figuras 13 y 14) la distribución de los índices E/A, TDE y VOLAIX, relacionándolos entre sí, evidenciando que teniendo en cuenta que se utilizan como marcador conjunto de Disfunción diastólica, tienen una distribución paralela entre los grupos.

**Figura 13. Distribución relación E/A y TDE.**



**Figura 14. Distribución relación VOLAINX y TDE.**



## 5. Discusión

La Disfunción diastólica, es una entidad que sigue siendo poco entendida y genera gran controversia en cuanto a diagnóstico y manejo, no obstante tiene gran importancia clínica. En los pacientes diabéticos y en pacientes con enfermedad arterial coronaria o hipertensión, se ha demostrado que los pacientes con DD tienen un riesgo significativamente mayor de progresión a insuficiencia cardíaca y muerte<sup>42</sup>. No obstante ha habido pocos estudios para evaluar los resultados de la disfunción diastólica en pacientes diabéticos.

El presente estudio donde un grupo de pacientes con disfunción diastólica se comparó con controles sanos, se muestra que la DM 2 tiene asociación con la DD de forma estadísticamente significativa. De nuestro tamaño muestral el 25% de los pacientes tenían diagnóstico de DM 2 y de estos en un 35,8 se encontró DD, lo cual se encuentra en el rango encontrado en otros estudios, que van desde un 20% a un 80%<sup>43,44</sup>. No existen datos en nuestro país, siendo este el primer trabajo en que se documenta estos hallazgos. Los grupos fueron comparables en parámetros poblacionales generales como peso, talla, IMC, no obstante en género hubo mayor proporción de mujeres.

En cuanto a grupo etario observamos que de los pacientes con DD el 75,63% se encuentra por arriba de los 56 años con una media de 70,3; esto se describe en otros autores como Redfield et al.<sup>43</sup> y Abhayaratna et al.<sup>44</sup> que encontró que la prevalencia de la disfunción diastólica aumentó con la edad; además de presencia de comorbilidades la hipertensión, la obesidad, diabetes y de otras patologías cardiovasculares; en este estudio también se encontró asociación estadística con el peso estratificado por IMC.



Si bien otros estudios<sup>45</sup>, habían demostrado un aumento de DD en pacientes diabéticos con antecedente de HTA, en nuestro estudio se realizó análisis estratificado por esta patología entre DM 2 y DD, encontrándose que la relación entre las dos últimas continúa siendo estadísticamente significativa, lo que podría indicar que la DM 2 como un factor de riesgo independiente; de la misma forma en consonancia con otros estudios<sup>6</sup>, la mayoría de los pacientes (75%) se encuentran en los grados 1 y 2 de DD.

Los otros parámetros ecocardiográficos directamente relacionados con DD como son volumen indexado de aurícula izquierda, relación E/A, TDE se encuentran alterados de forma significativa en este estudio, lo mismo sucede con la relación E/e. Otro hallazgo es la que la DD en pacientes diabéticos se asoció con anomalías estructurales como aumento en el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo. Lo anterior concuerda con estudios previos<sup>44</sup>.

Es interesante el hallazgo de una relación positiva entre el uso de insulina con DD en el análisis estratificado de HTA; en la literatura revisada no hay estudios que puedan explicar este hallazgo. No obstante podría explicarse a que los pacientes con insulinoterapia se encuentren en una fase más avanzada de la diabetes mellitus<sup>46,47</sup>. Son limitadas las conclusiones al respecto pues no tenemos datos sobre el nivel de control glucémico en los pacientes incluidos en el estudio.

Si bien este estudio no realiza seguimiento a la cohorte de pacientes con DM2, sería importante determinar si el adecuado control de esta patología podría desempeñar un papel en la progresión de DD a falla cardíaca<sup>48,49,50</sup>.

Es importante conocer las limitaciones del trabajo, como las derivadas directamente de ser un diseño de casos y controles (no criterio de causalidad directo) y de ser unicéntrico. A su vez la recolección de datos estuvo enfocada a las variables ecocardiográficas, pues contamos con pocos datos clínicos como tiempo de duración de la enfermedad, clase funcional entre otros. Lo anterior puede ser resuelto con estudios posteriores de mayor tamaño de muestra y variables incluidas.

## 5.1 Conclusiones

1. Dentro de nuestro estudio se comprueba que la presencia de diabetes mellitus es el único factor asociado significativamente a la disfunción diastólica.
2. Se encontró relación con el peso y grupo etario con la presencia de DD.
3. Al controlar la variable de confusión HTA, no se pierde el impacto de la diabetes como factor asociado a la presencia de DD, y aparece como significativo el uso de insulina.
4. Al analizar las variables cuantitativas tienen un cambio significativo con la presencia de DM 2 son relación E/A, VOLAINX, VOLAI y el volumen de fin diástole del ventrículo izquierdo.

## Bibliografía

1. Windgard D, Barret-Connor E. Heart disease and diabetes. En: Harris M, Editor. Diabetes in America (2ª Ed.). Bethesda: National Institutes of Health, 1995; 429-56.
2. King H, Aubert RE, and Herman WH. (1998). Global burden of diabetes 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21: 1414–1431
3. Schilling JD1, Mann DL. (2012). Diabetic cardiomyopathy: bench to bedside. Heart Fail Clin 8(4):619-31.
4. Lam CS. (2015). Diabetic cardiomyopathy: An expression of stage B heart failure with preserved ejection fraction. Diab Vasc Dis Res 23.
5. Teupe C, Rosak C. (2012). Diabetic cardiomyopathy and diastolic heart failure -- difficulties with relaxation. Diabetes Res Clin Pract. 97(2):185-94.
6. Juan Lacalzada, Amelia Duque, Alejandro de la Rosa, Antonio Barragan, María Manuela Izquierdo, Eduardo Arroyo, Ana Laynez and Ignacio Laynez (2011). Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, Establishing Better Standards of Care in Doppler Echocardiography, Computed Tomography and Nuclear Cardiology, Dr. Richard M. Fleming (Ed.), ISBN: 978-953-307-366-8, InTech, DOI: 10.5772/21051. Available from: <http://www.intechopen.com/books/establishing-better-standards-of-care-in-doppler-echocardiography-computed-tomography-and-nuclear-cardiology/evaluation-of-left-ventricular-diastolic-function-by-echocardiography>
7. Carrillo R, Contreras N (2008). Conceptos actuales en disfunción diastólica. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. XXII (3): 163-173
8. Nistri S, Ballo P, Mele D, Papesso B, Galderisi M, Mondillo S, Zito GB, Henein MY (2015). Effect of Echocardiographic Grading of Left Ventricular Diastolic Dysfunction by Different Classifications in Primary Care. Am J Cardiol. 116(7): 1144-52 7.

9. Ryotaro Wake, Shota Fukuda, Hiroki Oe, Yukio Abe, Junichi Yoshikawa and Minoru Yoshiyama (2013). Echocardiographic Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function, Hot Topics in Echocardiography, Dr. Angelo Squeri (Ed.), ISBN: 978-953-51-1204-4, InTech, DOI: 10.5772/55619. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hot-topics-in-echocardiography/echocardiographic-evaluation-of-left-ventricular-diastolic-function>
10. Gustavo Restrepo, Jorge Lowenstein, Pedro Gutiérrez, Marcelo Viera. (2014). Función diastólica. Ecografía e imagen cardiovascular en la práctica clínica. ISBN: En trámite.
11. Periasamy M, Janssen PM. (2008). Molecular basis of diastolic dysfunction. Heart Fail Clin 4(1):13-21.
12. Freire CM, Moura AL, Barbosa Mde M, Machado LJ, Nogueira AI, Ribeiro-Oliveira Jr A. (2007). Left ventricle diastolic dysfunction in diabetes: an update. Arq Bras Endocrinol Metabol 51(2):168-75
13. Rubler S, Duglash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Brandwood AW, Gris-ham A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595-602
14. Ernande L, Bergerot C, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Thibault H, Pignonblanc PG, Croisille P, Ovize M, Groisne L, Moulin P, Gillebert TC, Derumeaux G (2011). J Am Soc Echocardiogr. 24(11): 1268-1275.
15. Dhingra R, Vasan RD Diabetes and the Risk of Heart Failure. Heart Fail Clin. 8(1): 125–133.
16. Leung M, Phan V, Vidaic J, Leung D (2014). Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes is mediated by endothelial dysfunction. Am Coll Cardiol. 63(12\_S).
17. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, Döring A, Broeckel U, Riegger G, Schunkert H. (2003). Prevalence of left ventricular diastolic

dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J* 24(4):320-8.

18. Greenberg B. (2010). Pre-clinical diastolic dysfunction in diabetic patients: where do we go from here? *J Am Coll Cardiol* 55(4):306-8. 14. Stefanidis A, Bousboulas S, Kalafatis J, Baroutsi K, Margos P, Komninos K, Pappas S, Papasteriadis E. (2009). Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *Eur J Echocardiogr* 10(5):647-53.

19. Escaned J, Colmenárez H, Ferrer MC, Gutiérrez M, Jiménez-Quevedo P, Hernández R, Alfonso F, Bañuelos C, Deisla LP, Zamorano JL, Macaya C. (2009). Diastolic dysfunction in diabetic patients assessed with Doppler echocardiography: relationship with coronary atherosclerotic burden and microcirculatory impairment. *Rev Esp Cardiol* 62(12):1395-403.

20. Alexander Stefanidis<sup>1</sup>, Stavros Bousboulas, John Kalafatis, Kyriaki Baroutsi, Panagiotis Margos, Komninos Komninos, Stavros Pappas, and Evaggelos Papasteriadis. Left ventricular anatomical and functional changes with ageing in type 2 diabetic adults. *European Journal of Echocardiography* (2009) 10, 647–653. .

21. Atas H, Kepez A, Atas DB, Kanar BG, Dervisova R, Kivrak T, Tigen MK (2014). Effects of diabetes mellitus on left atrial volume and functions in normotensive patients without symptomatic cardiovascular disease. *J Diabetes Complications*. 28(6):858-62.

22. Kadappu KK, Boyd A, Eshoo S, Haluska B, Yeo AE, Marwick TH, Thomas L (2012). Changes in left atrial volume in diabetes mellitus: more than diastolic dysfunction? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 13(12):1016-23.

23. Chaudhary AK, Aneja GK, Shukla S, Razi SM (2015). Study on Diastolic Dysfunction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin (HbA1C). *J Clin Diagn Res*. 9(8):OC20-2.

24. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W, Haghfelt T, Høilund-Carlsen PF, Beck-Nielsen H, Møller JE. (2010). Left ventricular diastolic function

in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 3(1):24-31.

25. Rajput R, Jagdish, Siwach S, Rattan A. (2002). Echocardiographic and Doppler Assessment of Cardiac Functions in Patients of Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *JIACM* 3(2): 164-8.

26. Aksoy S, Durmuş G, Özcan S, Toprak E, Gurkan U, Oz D, Canga Y, Karatas B, Duman D (2014). Is left ventricular diastolic dysfunction independent from presence of hypertension in metabolic syndrome? An echocardiographic study. *J Cardiol.* 64(3):194-8.

27. Poirier P1, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. (2001). Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 24(1):5-10.

28. Patil VC, Patil HV, Shah KB, Vasani JD, Shetty P. (2011). Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function. *J Cardiovasc Dis Res.* 2(4):213-22

29. Siu-Hin Wan, Mark W. Vogel et al: Pre-Clinical Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2014); 63:407–16

30. Sharp A, Tapp R, Francis DP, McG Thom SA, Hughes AD, Stanton AV, Zambanini A, Chaturvedi N, Byrd S, Poulter NR, Sever PS, Mayet J (2008). Ethnicity and left ventricular diastolic function in hypertension an ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) substudy. *J Am Coll Cardiol.*52(12):1015-21.

31. Miyoshi H, Oishi Y, Mizuguchi Y, Iuchi A, Nagase N, Ara N, Oki T (2013). Early predictors of alterations in left atrial structure and function related to left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 7(3):206-15. .

32. Almontaser I, Brown A, Murphy R, Crean P, King G, Mahmud A, Feely J (2007). Comparison of echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in early hypertension. *Am J Cardiol.* 100(12):1771-5.
33. Dobrowolski P, Klisiewicz A, Prejbisz A, Florczak E, Rybicka J, Bieleń P, Śliwiński P, Gosk M, Januszewicz A, Hoffman P (2015). Factors associated with diastolic dysfunction in patients with resistant hypertension: resist-POL study. *Am J Hypertens.* 28(3):307-11.
34. Cavalcante JL, Tamarappoo BK, Hachamovitch R, Kwon DH, Alraies MC, Halliburton S, Schoenhagen P, Dey D, Berman DS, Marwick TH (2012). Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Cardiol.* 110(12):1793-8.
35. Santos M, Shah A (2015). Alterations in Cardiac Structure and Function in Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 16(5): 428.
36. Palmiero P, Zito A, Maiello M, Cameli M, Modesti PA, Muiesan ML, Novo S, Saba PS, Scicchitano P, Pedrinelli R, Ciccone MM (2015). Left ventricular diastolic function in hypertension: methodological considerations and clinical implications. *J Clin Med Res.* 7(3):137-44.
37. Wan S, Vogel M, Chen R (2014). Preclinical Diastolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 63(5): 407–416.
38. Ginelli P, Bella JN (2012). Treatment of diastolic dysfunction in hypertension. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 22(8):613-8.
39. Falcão-Pires I, Palladini G, Gonçalves N, van der Velden J, Moreira-Gonçalves D, Miranda-Silva D, Salinaro F, Paulus WJ, Niessen HW, Perlini S, Leite-Moreira AF (2011). Distinct mechanisms for diastolic dysfunction in diabetes mellitus and chronic pressure-overload. *Basic Res Cardiol.* 106(5):801-14.
40. Wood P, Piran S, Liu PP. Diastolic heart failure: progress, treatment challenges, and prevention. *Can J Cardiol.* 27(3):302-10.
41. Garcia MJ (2003). Diagnóstico y guía terapéutica de la insuficiencia cardíaca diastólica. *Rev Esp Cardiol* 56(4):396-406.

42. Prendergast HM, Dudley S, Brown M, Daviglius M, Kane J, Bradshaw Bunney E, Marcucci J, Sanyaolu R (2014). Antihypertensive medications and diastolic dysfunction progression in an African American population. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 21(4):269-74.
43. Abhayaratna M.M., Jacobsen S.J., Burnett J.C., Mahoney D.W., Bailey K.R., and Rodeheffer R.J.: Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* (2003); 289: pp. 194-202
44. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T., and Becker N.G.: Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* (2006); 92: pp. 1259-1264
44. From A.M., Scott C.G., and Chen H.H.: The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* (2010); 55: pp. 300-305
46. Iribarren C., Karter A.J., Go A.S., et al: Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* (2001); 103: pp. 2668-2673
47. Rolf Wachter, Claus Lüers et al: Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *European Journal of Heart Failure* (2007); 469–476.
48. From AM, Scott CG, Chen HH (2009). Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time. *Am J Cardiol.* 103(10):1463-6.
49. Russo C, Jin Z, Homma S, Rundek T, Elkind MS, Sacco RL, Di Tullio MR (2010). Effect of diabetes and hypertension on left ventricular diastolic function in a high-risk population without evidence of heart disease. *Eur J Heart Fail.* 12(5):454-61.
50. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, Tschoepe D, Doehner W, Greene SJ, Senni M, Gheorghiade M, Fonarow GC (2015). Impact of



diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. JACC Heart Fail. 3(2):136-45.